

AE

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :  A61L 24/10, 15/32, 15/42	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/38752  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 2000 (06.07.00)
---	----	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06898	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 17. September 1999 (17.09.99)	
(30) Prioritätsdaten: 198 59 611.1 23. Dezember 1998 (23.12.98) DE 199 28 372.9 21. Juni 1999 (21.06.99) DE 199 28 371.0 21. Juni 1999 (21.06.99) DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CENTEON PHARMA GMBH [DE/DE]; Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg (DE).	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RAPP, Mima [DE/DE]; Rotenberg 14, D-35037 Marburg (DE).	
(74) Anwalt: KEIL & SCHAAFHAUSEN; Cronstettenstrasse 66, D-60322 Frankfurt am Main (DE).	

(54) Title: FIBRIN-BASED GLUE GRANULATE AND CORRESPONDING PRODUCTION METHOD

(54) Bezeichnung: FIBRINKLEBERGRANULAT UND VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG

(57) Abstract

The invention relates to a flowable fibrin glue granulate containing thrombin, factor XIII, fibrinogen and a calcium salt in the form of granules with a particle size of more than 50 µm to 1000 µm. Said granulate is useful for the healing of wounds in surgery, tissue therapy and/or as supporting material for biological factors. The invention also relates to an effervescent granulate and an effervescent powder for producing a foam that is suitable for hemostasis. The invention further relates to preparations to arrest bleeding containing an nonwoven fabric for wounds consisting of a biodegradable supporting material that is coated with a fibrin glue granulate mixture or mixed granulate.

(57) Zusammenfassung

Es wird ein rieselfähiges Fibrinklebergranulat beschrieben, das Thrombin, Faktor XIII, Fibrinogen und ein Kalziumsalz in Granatkörnchen mit einer Partikelgröße von über 50 µm bis 1000 µm enthält. Es eignet sich zur Wundheilung in der Chirurgie, der Geweberherapie und/oder als Trägermaterial für biologische Faktoren. Außerdem wird ein Brausegranulat und ein Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes beschrieben. Schließlich werden auch Zubereitungen zur Stillung von Blutungen beschrieben, die ein aus einem bioabbaubaren Trägermaterial bestehendes Wundvlies enthalten, welches mit einem Fibrinkleber-Granulatgemisch oder -Mischgranulat beschichtet ist.

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

**5 Fibrinklebergranulat und Verfahren zu dessen Herstellung**

10 Gegenstand der Erfindung ist ein rieselfähiges Fibrinkleber-  
granulat, das alle zur Bildung eines stabilen Fibringels  
erforderlichen Substanzen enthält und direkt zur Wundver-  
klebung eingesetzt werden kann. Es wird durch die Sprühtröck-  
nung in der Wirbelschicht mittels eines Fluidisationsgases  
15 erzeugt.

Es ist bekannt, daß nach der Entstehung einer Wunde die  
Wundheilung durch eine Aktivierungskaskade mehrerer hinterein-  
ander geschalteter Gerinnungsfaktoren eingeleitet wird. Daraus  
20 resultiert am Ende die Reaktion zwischen dem aktivierte  
Thrombin und Fibrinogen in Gegenwart von Kalziumionen zur  
Bildung einer Fibrinmatrix, die schließlich die Wunde abdeckt  
und somit eine Hämostase bewirkt. Diese Fibrinmatrix wird  
durch den aktivierte Faktor XIII (F XIIIa) über zusätzliche  
25 kovalente Bindungen weiter verfestigt, wodurch deren mecha-  
nische Stabilität und Resistenz gegen einen vorzeitigen  
proteolytischen Abbau erhöht wird.

30 In der modernen Chirurgie gewinnt die Hämostase durch  
Fibrinklebung zunehmend an Bedeutung, da es sich bei dem  
sogenannten Fibrinkleber um ein gut verträgliches und die  
Wundheilung förderndes Biomaterial handelt. Diese Methode  
eignet sich hervorragend zur Hämostase von stark blutenden  
Wunden bei Operationen an parenchymatösen, inneren Organen,  
35 bei Hauttransplantationen, in der Notfallchirurgie bei inneren

- 2 -

und äußerer Verletzungen, vor allem aber auch zur unterstützenden Abdichtung von Nähten zur Vermeidung postoperativer Blutungen. In der HNO- und Gesichts-Chirurgie wird für die Heilung äußerer Wunden der Fibrinkleber dem Nahtverschluß aus 5 kosmetischen Gründen vorgezogen. Auch wird der Fibrinkleber zunehmend in der endoskopischen Chirurgie z. B. zur Blutstillung von Magengeschwüren eingesetzt.

Die heute im Handel befindlichen Fibrinkleber wie Beriplast® 10 enthalten neben anorganischen Salzen und Aminosäuren die aus dem Humanplasma gewonnenen Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Thrombin und Faktor XIII, zusätzlich aber auch Albumin und Fibronectin zur Förderung der Wundheilung. Obwohl das Präparat sehr gute biochemische und hämostatische Eigenschaften 15 aufweist, bedarf es einer aufwendigen Vorbereitung vor seiner Anwendung. Die voneinander getrennten Fibrinogen- und Thrombinlyophilisate werden separat aufgelöst, in zwei voneinander getrennten Spritzen aufgezogen und in eine spezielle Halterung/Vorrichtung eingespannt. Dieses Verfahren 20 erfordert neben viel Zeit auch gut geschultes Personal. Eine Variante des Fibrinklebers wird als Tissucol® wird bereits in fertig gelöster Form in Spritzen in den Handel gebracht, ist jedoch nur bei tiefen Temperaturen von -20 °C lagerfähig und muß vor der Anwendung im Wasserbad aufgetaut werden. Somit 25 finden beide Varianten des Fibrinklebers keine Anwendung in Situationen, wo ein gebrauchsfertiger und sofort ohne Vorbereitungen einsetzbarer Fibrinkleber von Nöten ist. Außerdem wäre ein gebrauchsfertiger und gut dosierbarer Fibrinkleber auch deshalb kostengünstiger, weil überschüssiges 30 Material weder unnötig vorbereitet noch verworfen zu werden braucht.

Eine mögliche Verbesserung der Handhabung des Fibrinklebers könnte ein Einkomponentenkleber sein, der alle zur Bildung des 35 Fibrins nötigen Komponenten in einem Kompartiment beinhaltet.

Die Entwicklung eines Einkomponentenklebers in einer wässrigen Lösung ist allerdings in der Praxis sehr schwer realisierbar. Eine Möglichkeit besteht allenfalls darin, die Komponenten des Fibrinklebers im getrockneten Zustand zu mischen, womit sich 5 diese nach Applikation auf der Wunde in der Blutflüssigkeit oder dem Wundexsudat lösen und *in situ* eine Fibrinmatrix ausbilden, die eine Hämostase bewirkt. Dafür ist auch notwendig, das naturgemäß schwer lösliche Fibrinogen in eine derartige trockene Form zu bringen, aus der es rasch in Lösung 10 geht und dabei sofort mit dem Thrombin reagiert.

Es hat auch schon Versuche gegeben, mit einem gezielten Lyophilisationsverfahren Partikel zu entwickeln, die Fibrinogen oder Thrombin enthalten und nach der Herstellung miteinander vermischt auf der Wunde aktiviert werden. So wird in der 15 Internationalen Patentanmeldung WO 97/44015 die Herstellung sogenannter Mikropartikel auf Fibrinogen- oder Thrombinbasis beschrieben, die jeweils einzeln sprühgetrocknet werden. Diese Mikropartikel bestehen zu über 90 % aus Körnchen mit einer 20 Größe bis zum 20 µm. Sie sollen gut löslich sein und können miteinander vermischt zur Wundheilung eingesetzt werden. Ein Nachteil dieser Mikropartikel ist allerdings, daß es sich dabei um ein sehr stark staubendes Pulver handelt, wodurch eine direkte Applikation wie das Aufstreuen auf eine Wunde 25 nicht möglich ist. Ein derartiges Pulver benötigt daher ein spezielles Applikationssystem, was seine Handhabung und klinischen Indikationen drastisch einschränkt.

Es stellte sich deshalb die Aufgabe, ein Fibrinklebergranulat 30 zu entwickeln, das gut löslich, rieselfähig und nicht staubend ist und damit direkt auf die Wunde aufgestreut werden kann z. B. nach dem Prinzip eines Salzstreuers.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein rieselfähiges 35 Fibrinklebergranulat gelöst, das Thrombin, Faktor XIII,

Fibrinogen und ein Kalziumsalz in Granulatkörnchen mit einer Partikelgröße von über 50 bis etwa 1000  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise mit einer Partikelgröße von 100 bis 200  $\mu\text{m}$  enthält. Aufgrund dieser Partikelgröße ist das erfindungsgemäße Fibrinkleber-5 granulat nicht staubend, gut löslich und rieselfähig und kann hervorragend auf eine Wundfläche oder ein feuchtes Gewebe aufgetragen werden, wo es sofort eine Fibrinmatrix ausbildet.

Einem derartigen Fibrinklebergranulat können auch noch 10 Albumin, Fibronektin, Aminosäuren und physiologisch verträgliche anorganische Salze zugesetzt werden. Es kann außerdem als ein Freisetzungssystem für biologische, pflanzliche und/oder synthetische Faktoren verwendet werden. Diese Faktoren können die Wundheilung unterstützen oder als 15 Antifibrinolytika, Antibiotika, Chemotherapeutika oder Immunmodulatoren wirken. Sie werden dem Fibrinklebergranulat während des Sprühtrocknungsprozesses zugesetzt.

Ein geeignetes Verfahrensprinzip für die Herstellung des 20 erfindungsgemäßen Fibrinklebergranulats ist bereits aus der Internationalen Patentanmeldung WO 96/15849 bekannt. Dort ist ein Verfahren zur Trocknung von Blutplasma, Blutplasmafraktionen oder daraus gewonnenen Blutplasmaprodukten beschrieben, bei dem das Behandlungsgut im flüssigen oder gelösten Zustand in 25 einen evakuierbaren Behälter gesprüht wird, wodurch die Trocknung - bis zur Granulatform - mittels eines Fluidisationsgases in der Wirbelschicht durchgeführt wird. Auf Fibrinogen und Thrombin kann dieses Verfahren jedoch nicht ohne weiteres angewendet werden, da diese Substanzen bekannterweise nach Kontakt mit wässrigen Lösungen zu Fibrin 30 reagieren. Deshalb kommt die Anwendung wässriger Lösungen für die Sprühtrocknung dieser Komponenten nicht in Frage. Um trotzdem beide Komponenten in einem Partikel zu erhalten, werden die Komponenten erfindungsgemäß in einem einzigen 35 organischen Lösungsmittel zusammen suspendiert und daraus

sprühgetrocknet. Fibrinogen, Thrombin und Faktor XIII lassen sich in organischen Lösungsmitteln wie den niederen Alkoholen, vorzugsweise Isopropanol oder Ethanol, Aceton, Nitrilen, flüssigen Karbonsäureestern, Ethern, Chloroform, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid auch in Gegenwart von CaCl<sub>2</sub> mehr oder weniger homogen suspendieren, ohne daß sie eine Reaktion zu Fibrin zeigen. Nach Entfernung des organischen Lösungsmittels sind sie in wässriger Phase wieder zur Fibrinbildung befähigt.

10 Erfindungsgemäß erfolgt die Sprühtrocknung dabei entweder durch das Top-Spray-Verfahren, bei dem die Flüssigkeit im Gegenstrom zum Fluidisationsgas geführt wird oder im Gleichstrom (Bottom-Spray-Verfahren). Durch das Einsprühen des 15 flüssigen Behandlungsgutes in den evakuierbaren Behälter durch eine geeignete Düse wird eine feine Verteilung erreicht. Das Fluidisationsgas dient dabei sowohl zur Verwirbelung des zu behandelnden Gutes als auch zur Wärmeübertragung. Deshalb wird ein erwärmtes Gas als Fluidisationsgas eingesetzt. Durch die 20 Messung der Produkttemperatur während des Wirbelschichtprozesses und einer darauf basierenden Prozeßsteuerung kann eine produkt schonende Trocknung eingehalten werden. Als Fluidisationsgas kann entweder Luft oder ein Inertgas wie Stickstoff eingesetzt werden. Die Trocknung wird dabei so 25 lange fortgeführt, bis das Behandlungsgut in fein verteilter Granulatform und einer Partikelgröße von 50 bis etwa 1000 µm, vorzugsweise von 100 bis 200 µm vorliegt.

30 Das erfindungsgemäße Fibrinklebergranulat kann mit oder ohne ein in den evakuierbaren Behälter vorgelegtes Trägermaterial hergestellt werden. Als Trägermaterial kommen dabei vor allem Zucker und Zuckeralkohole wie Saccharose, Lactose oder Mannit in Betracht, die gut bioverträglich sind. Es können aber auch Proteine wie Serumalbumin als Trägermaterial eingesetzt 35 werden. Besonders bevorzugt ist es, die Fibrinkleberkomponen-

ten selbst, also Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin, CaCl, oder ihre Gemische in pulverförmigem Zustand als Trägermaterial einzusetzen, auf das die wässrige Lösung oder Suspension der Fibrinkleberkomponenten in organischen Lösungsmittel zwecks 5 Bildung des Granulates aufgesprüht wird. Der Zusatz eines weiteren Trägermaterials wie einem Zucker, Mannit oder Albumin entfällt dann ganz.

Ein besonders bevorzugtes Verfahren besteht in einer zweistufigen Sprühtrocknung, bei der zuerst ein Fibrinogengranulat hergestellt wird. Dieses Granulat kann neben Fibrinogen auch 10 andere Proteine, Kohlenhydrate, Aminosäuren und physiologisch verträgliche anorganische Salze, zusätzlich aber auch noch ein Kalziumsalz enthalten. Die Partikelgröße dieses Granulates 15 beträgt mehr als 50 bis etwa 1000  $\mu\text{m}$ , bevorzugt wird jedoch eine Partikelgröße von 100 bis 200  $\mu\text{m}$ . Auf dieses Fibrinogen- 20 granulat wird eine feine Thrombin-Suspension in einem organischen Lösungsmittel aufgesprüht, die gelöste Kalziumionen enthalten kann, wenn diese nicht schon dem Fibrinogen- 25 granulat zugesetzt waren. Die Konzentration der Kalziumionen beträgt 1 bis 100 mM, vorzugsweise 10 bis 50 mM. Man erhält auf diese Weise ein Fibrinklebergranulat mit einer Partikelgröße, die vorzugsweise zwischen 100 und 200  $\mu\text{m}$  liegt und eine 30 körnige, sehr gut lösliche Struktur aufweist. Dabei entstehen keine kompakten Partikel wie kleine Kugelchen, sondern ein Granulat mit vielen feinen Kanälen. Dadurch erreicht man eine relativ große Partikelgröße, wodurch das Produkt gleichzeitig staubfrei und gut löslich wird, ähnlich wie der bekannte Instant-Kaffee. Dieses Granulat lässt sich hervorragend auf eine Wundfläche aufstreuen und bildet nach Kontakt mit einem 35 wässrigen Medium sofort ein festes und elastisches Fibringel.

Das erfindungsgemäße Fibrinklebergranulat ist jedoch auch durch Sprühtrocknung von Fibrinogen-Konzentrat aus einer 35 wässrigen Lösung auf eine Vorlage z. B. Mannit, erhältlich.

Dabei wird zunächst ein Fibrinogen/Mannit-Granulat erhalten, auf das dann anschließend Thrombin/Kalziumsalz, z. B. aus isopropanolischer Suspension, aufgesprüht wird. Das organische Lösungsmittel verhindert die Bildung von Fibrin nach Kontakt 5 von Fibrinogen mit dem Thrombin.

Schließlich ist es aber auch möglich, separat Fibrinogen- und Thrombin-Granulate mit der vorstehend genannten Partikelgröße in getrennten Verfahren herzustellen, wobei beide Substanzen 10 aus wässrigen Lösungen sprühgetrocknet werden können. Allerdings benötigt man dann bei der Herstellung des Thrombingranulates einen ausreichenden Anteil an Trägermaterial, da im Fibrinkleber die Menge an Thrombin gewichtsmäßig um den Faktor  $10^2$  bis  $10^3$  kleiner ist als diejenige von Fibrinogen. 15 Diese beiden Granulate werden miteinander vermischt und können dann entsprechend zur Hämostase und Wundheilung eingesetzt werden.

Die nach den vorstehend genannten Verfahren hergestellten 20 Fibrinklebergranulate wurden anschließend auf ihre biomechanischen Eigenschaften untersucht und dabei die folgenden Ergebnisse erzielt:

Reisskraft nach in vitro Hautklebung. (Klebefläche:  $2,25 \text{ cm}^2$ ) 25 Ergebnis einer Vergleichsstudie anhand einer Randomisierungsliste zu der Reisskraft des einheitlichen Granulates (Thrombin, Fibrinogen und Faktor XIII in einem Partikel), des Granulat-Gemisches (Fibrinogen-Granulat + Thrombin-Granulat) 30 und des flüssigen Fibrinklebers (Beriplast®):

- 8 -

	Testsubstanz	Reisskraft
5	Einheitliches Granulat (Mischgranulat)	3,3 N
	Granulat-Gemisch	1,8 N
	Beriplast®	1,5 N

10 Die gemessenen Werte zeigen deutlich den Vorteil des einheitlichen Granulates (Mischgranulat) gegenüber dem Granulat-gemisch bezüglich der biomechanischen Eigenschaften. Die Menge an aktiven Komponenten war in allen drei Testsubstanzen annähernd identisch.

15 Hinzu kommt, daß das erfindungsgemäße Fibrinklebergranulat sowohl bei Raumtemperatur als auch bei Temperaturen von 2 - 8°C mindestens 6 - 8 Monate lagerfähig ist, ohne daß die einzelnen Komponenten merklich an Aktivität verlieren.

20 Das erfindungsgemäße rieselfähige Fibrinklebergranulat unterscheidet sich durch eine einfachere Handhabung von den bisher bekannten Fibrinklebern, da keine Vorbereitungsmaßnahmen notwendig sind und es sich stets im gebrauchsfertigen Zustand befindet. Es ist deshalb ganz besonders für die 25 Notfallchirurgie geeignet. Es hat außerdem den Vorteil der außerordentlich einfachen Anwendung durch Auftragen auf die Wundflächen nach der Art eines Salzstreuers. Es eignet sich hervorragend für chirurgische Anwendungen, bei denen eine rasche Hämostase durch Aufsaugen von Blut und gleichzeitige 30 Fibrinklebung erreicht werden soll.

Obwohl mit dem vorstehend genannten Granulaten der Einsatz des Fibrinklebers erheblich erleichtert wird und aufwendige Operationsvorbereitungen unter Einsatz von speziellem Personal 35 und entsprechenden Vorrichtungen verringert werden können,

besteht weiterhin ein Bedarf an einfachen Fibrinkleberzubereitungen, die in jedem ärztlichen Notfallkoffer enthalten und an der Unfallstelle ohne längere Vorbereitungen sofort einsatzfähig sind.

5

Eine Lösung für dieses Problem konnte nun durch die Entwicklung eines Brausegranulats oder eines Brausepulvers zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes gefunden werden, das außer dem erfindungsgemäßen Granulatgemisch oder 10 Mischgranulat, enthaltend Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin und ein lösliches Kalziumsalz, auch noch die zur  $\text{CO}_2$ -Bildung erforderlichen Substanzen enthält.

Das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver hat 15 neben vielen anderen Vorteilen auch den Vorzug, daß durch das Aufschäumen die Granulatmasse aufgelockert und der Zutritt von Flüssigkeit in das Innere der Granulatkörnchen erleichtert wird. Es bildet sich dann sehr schnell ein stabiler Fibrinschaum aus, der die blutende Wunde abdeckt und die Blutung 20 schnell zum Stillstand bringt. Dabei kann die Schaumbildung direkt auf der Wunde stattfinden, wobei die zur Schaumbildung erforderliche Feuchtigkeit durch das Wundsekret zur Verfügung gestellt wird. Die Schaumbildung kann aber auch zum Beispiel 25 in einer Schale oder auf einem Teller durch Zugabe von Feuchtigkeit erfolgen und der fertig ausgebildete Schaum dann auf die blutende Wunde gelegt werden. Aufgrund seiner großen Flexibilität kann der so gebildete Schaum nicht nur zur äußerlichen Abdeckung von Wunden, sondern auch bei Blutungen von Operationswunden eingesetzt werden, wobei der Schaum in 30 die blutende Operationswunde hineingestopft wird und sich dann auf das blutende Gewebe legt und damit eine schnelle Stillung der Blutung bewirkt.

Das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver kann in 35 seinem therapeutischen Wert noch weiter verbessert werden,

- 10 -

wenn ihm die Wundheilung fördernde biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immunglobuline, Chemo-therapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden. Diese Substanzen werden bei der Herstellung des Granulats oder des 5 Brausepulvers auf das rieselfähige, trockene Fibrinkleber-granulat aufgesprüht oder mit ihm vermischt. Hieraus kann dann auch eine Brausetablette hergestellt werden, die in einer genau dosierten und leicht handhabbaren Form alle zur Herstellung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes 10 enthält.

Im allgemeinen ist es ausreichend, das erfindungsgemäße Brausegranulat oder Brausepulver in einer Menge anzuwenden, die je nach der Größe der blutenden Wunde Fibrinogen in einer 15 Menge von 0,1 bis 2,5 g und Thrombin in einer Menge von weniger als 10 I.E. enthält. Wird eine Brausetablette eingesetzt, können in diese auch Bruchrillen eingeprägt sein, die es ermöglichen, zur Blutstillung kleinerer Wunden einen Teil der Tablette abzubrechen, wenn die mit dem Tablettenteil 20 erzeugte Schaummenge zur Stillung der Blutung bereits ausreicht.

Mit den erfindungsgemäßen Granulatgemischen oder Misch-granulaten lassen sich darüber hinaus aber auch zur Blut-25 stillung hervorragend einsetzbare galenische Zubereitungen herstellen, die in einfachster Weise anwendbar sind und auch bei Bedarf an der Unfallstelle sofort zur Verfügung stehen, ohne daß es langwieriger Vorbereitungen bedarf.

30 Dieses Ziel wird durch ein bioabbaubares Wundvlies erreicht, das auch bei großflächigeren Hautverletzungen Blutungen zum Stillstand bringt. Dabei wird ein Fibrinklebergranulat auf das aus einem bioabbaubaren Polymeren bestehende Trägermaterial entweder direkt oder zusammen mit einem biokompatiblen 35 Hilfsstoff aufgetragen, in welchem der Fibrinkleber eingebet-

tet ist. Als hierfür geeignetes Trägermaterial eignen sich vor allem natürliches oder chemisch modifiziertes Kollagen, Keratin, Gelatine, Kohlenhydrate oder Cellulosederivate. Das Trägermaterial kann auch aus einem synthetischen, bio-5 abbaubaren Polymeren bestehen. Geeignet sind u.a. Polyhydroxy- carbonsäuren, Polyester, Polycyanoacrylate, Polyaminosäuren, Polyalkohole sowie Silikone. Auf dieses Trägermaterial wird vorzugsweise eine Zubereitung aufgetragen, die das Fibrinogen in einer Menge von 0,05 bis 50 mg/cm<sup>2</sup>, vorzugsweise 1 bis 20 10 mg/cm<sup>2</sup> sowie Thrombin in einer Menge von 1 µg bis 10 mg/cm<sup>2</sup>, vorzugsweise 0,05 bis 2 mg/cm<sup>2</sup> enthält. Zur Verbesserung der Anhaftung können der Fibrinkleberzubereitung als Hilfsstoffe Polyethylenglykol (PEG) mit einer geeigneten Molekülgröße oder ein Gemisch mehrerer Polyethylenglykole unterschiedlicher 15 Molekülgrößen zugesetzt werden.

Eine weitere Verbesserung bei der Blutstillung lässt sich dadurch erreichen, daß das beschriebene Wundvlies auf eine Bandage oder ein Pflaster aufgetragen wird. Dabei soll die 20 Bandage an der zur Auflage auf die blutende Wunde vorgesehenen Stelle mit einem erfindungsgemäß Wundvlies beschichtet sein. Zur Herstellung der erfindungsgemäß Bandage werden Polyethylenglykol 4000 oder Polyethylenglykol 6000 oder deren Gemische bevorzugt eingesetzt. Dabei wird das Polyethylenglykol zur 25 Herstellung der Beschichtungsmasse in einem organischen Lösungsmittel, bevorzugt Isopropanol, gelöst, das in einer Konzentration von 0,5 bis 70%, bevorzugt in einer Konzentration von 5 bis 30% (w/v) eingesetzt wird. Das Fibrinkleber- granulat wird auf der Bandage ausgebreitet und dann mit der 30 Isopropánol-Polyethylenglykol 6000-Lösung benetzt. Nach dem Abdampfen des organischen Lösungsmittels erhält man ein bioabbaubares Wundvlies, welches eine gut haftende Fibrinkleberbeschichtung besetzt. Das organische Lösungsmittel eignet sich zur Beschichtung deshalb hervorragend, weil es 35 leicht abdampfbar ist, die Reaktion zu Fibrin unterbindet und

die Erhaltung der Aktivität der einzelnen Komponenten gewährleistet. Außerdem bleibt die Granulatform nach Behandlung im organischen Lösungsmittel, bevorzugt Isopropanol, erhalten.

5

Im allgemeinen wird das erfindungsgemäße Wundvlies nur einseitig mit der beschriebenen blutungsstillenden, salben- oder gelartigen Zubereitung versehen. Es gibt allerdings auch Anwendungsfälle, in denen eine zweiseitige Beschichtung des 10 Wundvlieses vorzuziehen ist. Wird die Wunde mit einer derartigen Bandage umwickelt, dann entfaltet sich die blutstillende Wirkung des Fibrinklebers unmittelbar auf der Wunde, sobald unter der Einwirkung des Wundsekrets aus den in der Bandagenauflage enthaltenen Bestandteilen das Fibrin 15 gebildet wird. Die Anwendung kann in vielen Fällen noch dadurch erleichtert werden, daß das erfindungsgemäße Wundvlies auf ein zur Pflasterfertigung geeignetes, wasserdichtes oder wasserdurchlässiges Flächenmaterial aufgetragen wird, wobei an den Rändern des Pflasters Klebeflächen freibleiben, die mit 20 einem physiologisch gut verträglichen Klebstoff beschichtet sind. Mit einem derartigen Pflaster lässt sich die blutende Wunde schnell, einfach und dauerhaft bedecken und bewirkt eine alsbaldige Blutstillung.

25

Eine Blutstillung lässt sich in einfachster Weise auch durch eine salben- oder gelartige Zubereitung erreichen, die aus einer hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage besteht, in die Partikel eines Fibrinklebers eingebettet sind. Als hydrophile wasserfreie Salbengrundlage eignen sich ganz 30 besonders Polyole, zum Beispiel Polyethylenglykole, Polypropylenglykole oder Ethylen-Propylencopolymere, in denen die Partikel des Fibrinklebers gleichmäßig verteilt sind, und die die im Wundsekret enthaltene Feuchtigkeit aufnehmen. Aus den Bestandteilen des Fibrinklebers bildet sich dann bei Feuchtigkeitstritt sofort ein Fibringeflecht, das die Wunde schnell 35

- 13 -

und wirksam abdeckt und die Blutung zum Stillstand bringt. Es liegt auf der Hand, daß für diese Einsatzweck fetthaltige und wasserabstoßende Salbengrundlagen nicht geeignet sind.

5 Der in der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltene Fibrinkleber enthält eine trockene Mischung von Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin und einem löslichen Kalziumsalz. Die Zubereitung kann zweckmäßigerweise auch in eine Salbentube abgefüllt werden und ist dann über längere Zeit haltbar und  
10 kann in dieser Form unmittelbar eingesetzt werden.

Die Wirksamkeit der vorstehend beschriebenen, zur Blutstillung geeigneten Zubereitungen ist natürlich nur dann gewährleistet, wenn vor ihrer Anwendung der Zutritt von wässrigen Flüssigkeiten und damit eine vorzeitige Fibrinbildung vermieden wird.  
15 Hierauf ist auch schon bei der Herstellung der Zubereitungen Rücksicht zu nehmen. Dabei werden die erfindungsgemäßen Granulatgemische oder Mischgranulate mit der hydrophilen, aber wasserfreien Salbengrundlage in an sich bekannter Weise angeteigt. Die hierbei entstehende salben- oder gelartige Zubereitung kann dann auf das bioabbaubare Trägermaterial zur Herstellung eines Wundvlieses aufgestrichen oder direkt verwendet werden.

25 Eine weitere Verbesserung der erfindungsgemäßen Zubereitungen lässt sich erreichen, wenn außer dem Fibrinkleber weitere, die Wundheilung fördernde biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immunglobuline, Chemotherapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden.

30 Das erfindungsgemäße Wundvlies, die Bandage oder das Pflaster oder die salben- oder gelartige Zubereitung können zur Hämostase innerer oder äußerer Wunden in einfachster Weise wirkungsvoll eingesetzt werden.

- 14 -

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

5

**Herstellung von Fibrinogen-Granulat ohne vorgelegtes Trägermaterial**

10 Eine 10 %ige Proteinlösung von Beriplast®-Fibrinogenkonzentrat (enthält auch F XIII) wurde nach dem Top-Spray-Verfahren in Wirbelschicht sprühgetrocknet. Dieses Verfahren wurde in einer GPCG 1-Anlage der Firma Glatt GmbH durchgeführt und ist in der Internationalen Patentanmeldung WO 96/15849 beansprucht und detailliert beschrieben. Die Bedingungen sind:

15

Eingangstemperatur: 37 °C  
Ausgangstemperatur: 30 °C  
Sprühdruck : 3,0 bar  
Sprührate : 3,2 g/min

20

Das derart hergestellte Fibrinogen-Granulat hatte eine mittlere Partikelgröße von 100 µm und war sehr gut löslich. Analytische Aktivitätsmessungen haben gezeigt, daß die Aktivität von Fibrinogen und F XIII durch den Sprühgetrocknungs-25 prozeß bei diesen Bedingungen nicht beeinträchtigt wird.

Beispiel 2

**Herstellung von Fibrinogen-Granulaten mit vorgelegtem  
30 Trägermaterial**

200 g Mannit oder Albumin wurden in die Sprühgetrocknungskammer vorgelegt. Auf die Vorlage wurde 100 g Fibrinogenkonzentrat in Wirbelschicht unter folgenden Bedingungen aufgesprührt:

35

- 15 -

Eingangstemperatur: 30 °C

Ausgangstemperatur: 24 °C

Sprühdruck : 2,5 bar

5 Sprührate : 3,0 - 8,0 g/min

Es resultierte ein rieselfähiges und gut lösliches Granulat mit einer mittleren Partikelgröße von 100 µm, bei dem die Fibrinogen- und F XIII-Aktivität voll wiederfindbar ist.

10

Beispiel 3

**Herstellung von Fibrinkleber-Granulat**

15 Auf das in Beispiel 1 oder 2 hergestellte Fibrinogen-Granulat wurde eine isopropanolische Thrombin/CaCl<sub>2</sub>-Suspension aufgesprührt. Der Prozeß lief unter folgenden Bedingungen ab:

Eingangstemperatur: 30 °C

20 Ausgangstemperatur: 25 °C

Sprühdruck : 2,5 bar

Sprührate : 3,0 - 8,0 g/min

Das auf diese Weise hergestellte Fibrinkleber-Granulat mit einer mittleren Partikelgröße von 100 µm war rieselfähig, staubte nicht und bildete sofort nach Kontakt mit einer wässrigen Lösung ein stabiles, d.h. durch F XIII kovalent vernetztes Fibringerinnsel.

- 16 -

Beispiel 4

Herstellung von Thrombin-Granulat

5 Auf eine Vorlage von Mannit oder Humanserumalbumin wurde eine wässrige 0,3 %ige Thrombin-Lösung aufgesprührt. Die Bedingungen waren wie folgt:

Eingangstemperatur: 30 °C  
10 Ausgangstemperatur: 23 °C  
Sprühdruck : 2,5 bar  
Sprührate : 4,2 g/min

Die mittlere Partikelgröße des gebildeten Granulates betrug  
15 ca. 65 µm. Es war rieselfähig und nicht staubend. Es ließ sich gut mit dem Fibrinogen-Granulat mischen und war auch als Fibrinkleber einsetzbar.

Beispiel 5

20 Herstellung eines Fibrinkleber-Granulats aus einer alle Fibrinkleberkomponenten enthaltenden isopropanolischen Suspension

25 Entsprechend den Beispielen 1 und 2 wurde in eine Sprüh-trocknungskammer, in der entweder überhaupt kein Trägermaterial vorgelegt war oder in der sich ein Trägermaterial wie Mannit, Albumin oder eine oder mehrere pulverförmige Fibrinkleber-komponenten befand, eine isopropanolische Suspension gesprührt,  
30 die alle Fibrinkleberkomponenten, also Fibrinogen, Faktor XIII, Thrombin, CaCl<sub>2</sub> oder ihrer Gemische enthielt, und anschließend in der Wirbelschicht sprühgetrocknet. Der Prozess lief unter folgenden Bedingungen:

- 17 -

Eingangstemperatur: 30° C  
Ausgangstemperatur: 25° C  
Sprühdruck : 2,5 bar  
Sprührate : 3,0 bis 8,0 g/min

5

Das auf diese Weise hergestellte Fibrinklebergranulat mit einer mittleren Partikelgröße von etwa 100 µm war rieselfähig und staubte nicht und bildete sofort nach Kontakt mit einer wässrigen Lösung ein stabiles, vernetztes Fibringerinnel.

10

Beispiel 6

Herstellung einer mit Fibrinkleber beschichteten bioabbaubaren Bandage

15

Auf ein 50 x 50 mm<sup>2</sup> Ethisorb® Patch Typ 6 (Ethicon GmbH) werden 250 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat aufgetragen und gleichmäßig verteilt (=10 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat pro cm<sup>2</sup>) verteilt. Dann werden auf die Beschichtung insgesamt 2,5 ml einer Lösung von Isopropanol/20% PEG 6000 gleichmäßig aufgesprüht. Nach Abdampfen des Isopropanols erhält man eine bioabbaubare Bandage, bestehend aus einem Trägermaterial und einer gut haftenden Fibrinkleberbeschichtung, die beim Biegen der Bandage nicht abbröckelt.

25

Beispiel 7

Herstellung einer mit Fibrinkleber beschichteten bioabbaureuen Bandage

30

Auf ein 20 x 30 mm<sup>2</sup> großes Vicryl-Vlies (Ethicon GmbH) werden 60 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat aufgetragen und gleichmäßig verteilt. (= 10 mg Pulver/cm<sup>2</sup>). Dann werden auf die Beschichtung insgesamt 0,6 ml einer Lösung von Isopropanol/20% PEG 6000 gleichmäßig aufgesprüht. Nach dem Abdampfen

- 18 -

des Isopropanols wird eine flexible, bioabbaubare Bandage mit einer gut haftenden Fibrinkleberbeschichtung erhalten.

**Beispiel 8**

5

**Mit Fibrinkleber beschichtetes Kollagenvlies**

Das Kollagenvlies Interceed (Johnson & Johnson), Größe 50 x 10 50 mm<sup>2</sup>, wird mit 250 mg Fibrinkleberpulver bzw. -granulat gleichmäßig versetzt. Dann werden auf die Beschichtung insgesamt 0,6 ml einer Lösung von Isopropanol/10% PEG 6000 gleichmäßig aufgesprüht. Nach Abdampfen des Isopropanols erhält man ein Fibrinkleber-kombiniertes Kollagenvlies.

**Patentansprüche**

- 5 1. Rieselfähiges Fibrinkleber-Granulat, dadurch gekennzeichnet, daß es Granulatkörnchen mit einer Partikelgröße von über 50 bis etwa 1000  $\mu\text{m}$  aufweist, die Thrombin, Faktor XIII, Fibrinogen und ein Kalziumsalz enthalten.
- 10 2. Fibrinkleber-Granulat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulat-Körnchen eine Partikelgröße von 100 bis 200  $\mu\text{m}$  aufweisen.
- 15 3. Fibrinkleber-Granulat nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Albumin, Fibronectin und/oder weitere, die Wundheilung fördernde Substanzen enthält.
- 20 4. Brausegranulat oder Brausepulver zur Erzeugung eines zur Blutstillung geeigneten Schaumes, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich zu dem rieselfähigen Fibrinkleber-Granulat der Ansprüche 1 bis 3 auch noch zur  $\text{CO}_2$ -Bildung erforderliche Substanzen enthält.
- 25 5. Brausegranulat oder Brausepulver nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es zur  $\text{CO}_2$ -Bildung eine Mischung aus einem Carbonat und einer physiologisch verträglichen organischen Säure enthält.
- 30 6. Zubereitung zur Stillung von Blutungen, dadurch gekennzeichnet, daß es ein aus einem bioabbaubaren Trägermaterial bestehendes Wundvlies enthält, welches mit einem rieselfähigen Fibrinkleber-Granulat der Ansprüche 1 bis 3 beschichtet ist.

- 20 -

7. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Wundvlies mit einer hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage beschichtet ist, in die der Fibrinkleber der Ansprüche 1 bis 3 eingebettet ist.  
5
8. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß das bioabbaubare Trägermaterial aus natürlichem oder chemisch modifiziertem Collagen, Keratin, Gelatine, Kohlenhydraten oder Cellulosederivaten besteht.  
10
9. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß das bioabbaubare Trägermaterial aus einem Polymeren aus der Gruppe der Polyhydroxycarbonsäuren, der Polyester, der Polycyanoacrylate, der Polyaminosäuren, der 15 Polyalkohole oder der Silikone besteht.
10. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es Fibrinogen in einer Menge von 0,05 bis 50 mg/cm<sup>2</sup> und Thrombin in einer Menge von 1 µg bis 20 mg/cm<sup>2</sup> enthält.  
20
11. Wundvlies nach den Ansprüchen 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die den Fibrinkleber enthaltende Zubereitung einseitig oder beidseitig auf das Trägermaterial aufgetragen ist.  
25
12. Bandage, dadurch gekennzeichnet, daß sie an der zur Auflage auf die blutende Wunde vorgesehenen Stelle mit einem Wundvlies der Ansprüche 6 bis 11 beschichtet ist.  
30
13. Pflaster, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einem wasserdichten oder wasserdurchlässigen Flächenmaterial besteht, das an der zur Auflage auf die blutende Wunde vorgesehenen Stelle mit einem Wundvlies der Ansprüche 6 bis 35 11 beschichtet ist und an den Rändern Klebeflächen aufweist.

- 21 -

14. Zubereitung zur Stillung von Blutungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage besteht, in die Partikel eines Fibrinklebers der Ansprüche 1 bis 3 eingebettet sind.

5

15. Verfahren zur Herstellung des Fibrinkleber-Granulates der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß alle Bestandteile des Fibrinklebers in einem organischen Lösungsmittel suspendiert und in einem evakuierbaren Behälter mittels eines 10 Fluidisationsgases in der Wirbelschicht bis zu einer Partikelgröße von über 50 bis 1000  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise 100 bis 200  $\mu\text{m}$ , spülgetrocknet werden.

15

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es mit oder ohne ein in den Behälter vorgelegtes Trägermaterial hergestellt wird.

20

17. Verfahren zur Herstellung eines Fibrinklebers nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst ein Fibrinogen-Granulat hergestellt wird, auf welches eine Suspension eines organischen Lösungsmittels enthaltend Thrombin aufgesprüht wird, wobei entweder dem Fibrinogen-Granulat oder der Thrombin-Lösung ein Kalziumsalz zugesetzt wird.

25

18. Verfahren zur Herstellung eines Fibrinkleber-Granulates nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die separat hergestellten Fibrinogen- und Thrombin-Granulatkörnchen, die jeweils eine Partikelgröße von über 50  $\mu\text{m}$  bis etwa 30 1000  $\mu\text{m}$  aufweisen, miteinander vermischt werden.

19. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach den Ansprüchen 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der als Granulatgemisch oder als Mischgranulat vorliegende Fibrin-

kleber auf ein bioabbaubares Trägermaterial aufgeschichtet wird.

20. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung von Anspruch 5 14, dadurch gekennzeichnet, daß ein als Granulatgemisch oder als Mischgranulat vorliegender Fibrinkleber mit der hydrophilen, wasserfreien Salbengrundlage angeteigt wird.
- 10 21. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach den Ansprüchen 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß dem Fibrinklebergranulat weitere die Wundheilung fördernde, biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoffe wie Immungloboline, Chemotherapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden.
- 15 22. Verwendung eines Fibrinkleber-Granulats nach den Ansprüchen 1 bis 5 oder einer Zubereitung nach den Ansprüchen 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Wundheilung in der Chirurgie, der Gewebstherapie und/oder als Trägermaterial für biologische Faktoren eingesetzt wird.
- 20 23. Verwendung des Wundvlieses, der Bandage, des Pflasters oder der Salbe oder gelartigen Zubereitung der Ansprüche 6 bis 14 zur Hemostase innerer oder äußerer Wunden.
- 25 24. Verwendung eines Brausegranulats oder eines Brausepulvers der Ansprüche 4 und 5 zur Herstellung einer Brausetablette durch Verpressen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No  
PCT/EP 99/06898A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61L24/10 A61L15/32 A61L15/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 28832 A (NEW GENERATION MEDICAL CORP ;KOSOW DAVID P (US)) 14 August 1997 (1997-08-14) page 4, line 22-25 claims page 5, line 12 -page 6, line 11	1,6-14, 18-20, 22,23
X	US 4 453 939 A (ZIMMERMAN EBERHARD ET AL) 12 June 1984 (1984-06-12) column 2, line 9-14 examples claims	1,3, 6-14, 18-23
A	US 4 427 651 A (STROETMANN MICHAEL) 24 January 1984 (1984-01-24)	

 Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 December 1999	21/12/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Muñoz, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 99/06898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9728832 A	14-08-1997	CA 2245585 A		14-08-1997
US 4453939 A	12-06-1984	DE 3105624 A AT 15143 T CA 1181689 A CS 241502 B DD 206936 A EG 15603 A EP 0059265 A GR 75042 A JP 1368726 C JP 57153645 A JP 61034830 B ZA 8200123 A		02-09-1982 15-09-1985 29-01-1985 13-03-1986 15-02-1984 30-09-1986 08-09-1982 12-07-1984 11-03-1987 22-09-1982 09-08-1986 24-11-1982
US 4427651 A	24-01-1984	AT 20824 T AT 13810 T EP 0068047 A EP 0068048 A EP 0068149 A JP 1018054 B JP 58038216 A JP 1018055 B JP 58038217 A JP 58036545 A JP 61039824 B JP 61178927 A US 4427650 A US 4442655 A		15-08-1986 15-07-1985 05-01-1983 05-01-1983 05-01-1983 03-04-1989 05-03-1983 03-04-1989 05-03-1983 03-03-1983 05-09-1986 11-08-1986 24-01-1984 17-04-1984

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 99/06898

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61L24/10 A61L15/32 A61L15/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 28832 A (NEW GENERATION MEDICAL CORP ;KOSOW DAVID P (US)) 14. August 1997 (1997-08-14) Seite 4, Zeile 22-25 Ansprüche Seite 5, Zeile 12 -Seite 6, Zeile 11	1,6-14, 18-20, 22,23
X	US 4 453 939 A (ZIMMERMAN EBERHARD ET AL) 12. Juni 1984 (1984-06-12) Spalte 2, Zeile 9-14 Beispiele Ansprüche	1,3, 6-14, 18-23
A	US 4 427 651 A (STROETMANN MICHAEL) 24. Januar 1984 (1984-01-24)	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Dezember 1999	21/12/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Muñoz, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int	tionales Aktenzeichen
PCT/EP 99/06898	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9728832	A	14-08-1997		CA 2245585 A		14-08-1997
US 4453939	A	12-06-1984		DE 3105624 A		02-09-1982
				AT 15143 T		15-09-1985
				CA 1181689 A		29-01-1985
				CS 241502 B		13-03-1986
				DD 206936 A		15-02-1984
				EG 15603 A		30-09-1986
				EP 0059265 A		08-09-1982
				GR 75042 A		12-07-1984
				JP 1368726 C		11-03-1987
				JP 57153645 A		22-09-1982
				JP 61034830 B		09-08-1986
				ZA 8200123 A		24-11-1982
US 4427651	A	24-01-1984		AT 20824 T		15-08-1986
				AT 13810 T		15-07-1985
				EP 0068047 A		05-01-1983
				EP 0068048 A		05-01-1983
				EP 0068149 A		05-01-1983
				JP 1018054 B		03-04-1989
				JP 58038216 A		05-03-1983
				JP 1018055 B		03-04-1989
				JP 58038217 A		05-03-1983
				JP 58036545 A		03-03-1983
				JP 61039824 B		05-09-1986
				JP 61178927 A		11-08-1986
				US 4427650 A		24-01-1984
				US 4442655 A		17-04-1984